焦虑青少年无意识恐惧的神经机制及干预*

雷怡[1] 梅颖[1] 王金霞[1] 袁子昕[2]

（[1]四川师范大学脑与心理科学研究院，成都 610066；[2]西南财经大学工商管理学院，成都 611130）

摘 要 焦虑症的患病率在青春期达到顶峰，对青少年行为和心灵造成严重影响。当前对青少年焦虑发生发展的了解主要依赖于意识层面恐惧加工的相关工作，忽略了青少年前额叶功能和皮层自上而下的控制功能还不够成熟这一重要事实。因此，将这种自上而下的干预机制应用于青少年焦虑的临床治疗或许存在一定的局限性。捕捉青少年自动的恐惧加工或许有助于明晰青少年焦虑的病理机制。本研究以健康、焦虑易感以及焦虑障碍青少年为研究对象，探究 1）青少年无意识恐惧加工发生发展规律的认知神经机制及慢性应激激素的影响作用；2)无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用；3)青少年无意识恐惧的无创干预手段。本研究将为青少年焦虑的预防、识别及干预提供科学支撑，以促进青少年身心全面健康成长。

关键词 恐惧, 焦虑障碍, 青少年, 认知神经机制, 恐惧消退

1 研究意义

青少年时期个体身体、情感、认知以及社会心理历经快速发展，与此相应，抑郁、焦虑等情绪障碍也成为青春期常见的健康问题。其中焦虑是导致全球范围内 10～14 岁儿童疾病和残疾的第六大原因，会严重损害儿童青少年的学习记忆功能、社会功能等，是青春期及成年期个体罹患精神障碍的重要风险因素(Bittner et al., 2007)。认知行为疗法（Cognitive behavioural therapy,CBT）是焦虑症治疗中得到循证医学证实最有效的心理治疗方法(Craske & Stein, 2016)，但在青春期焦虑症治疗方面收效甚微，有效率较低(James et al., 2013)且复发率较高(Ginsburg et al., 2014)。因此，探明儿童青少年焦虑发生发展及维持的病理机制并优化青少年焦虑症干预手段至关重要。

恐惧加工异常，尤其是条件恐惧学习、泛化与消退的异常被认为是焦虑相关障碍发生的重要机制(Treanor et al., 2021)，对该机制的了解在一定程度上有助于指导恐惧加工缺陷相关的焦虑症的干预方法。神经影像学的证据指出杏仁核(amygdala)反应过度以及前额叶(prefrontal cortex, PFC)对杏仁核的调节不足是导致青少年恐惧加工异常的重要原因(Zimmermann et al., 2019)。这些结构和功能的变化与青少年的发育轨迹有关。青少年皮质下结构(如杏仁核、纹状体)的发育先于前额叶的成熟，且杏仁核体积的发育在青春期达到

收稿日期：2023-11-14

* 国家自然科学基金面上项目（32271142）资助

通信作者：雷怡，E-mail：leiyi821@vip.sina.com；袁子昕，E-mail：15928778738@163.com

峰值(Caballero et al., 2016)。因此，相比于成年人，即使是健康青少年在加工恐惧的面孔时，杏仁核的激活以及恐惧学习都会更强，而恐惧消退则会更弱(Pattwell & Casey, 2013)。相对于青少年来说，健康成年人的前额叶能够有效地对杏仁核产生的防御反应进行调节。然而，“暴露疗法”(Exposure therapy)作为 CBT 中常用的一种行为技术，主要得益于成人意识层面恐惧学习及消退的研究(McNally, 2007)，即治疗是在假设前额叶发育是成熟的前提下进行的，因此，可以预期该方法在青少年焦虑症的治疗上效果欠佳。基于青少年大脑的发育特点，依靠前额叶和杏仁核回路的恐惧加工研究，并不能充分揭示青少年焦虑发生发展的病理机制，难以产生有效的干预方式。

“双系统”理论认为恐惧产生的机制包含两种层次的脑回路。第一种回路主要涉及皮质区域，用于产生有意识的感觉；第二个回路主要涉及皮下区域，如杏仁核，用于威胁检测以及产生行为和生理上的防御反应。第二个回路几乎是无意识层面的(LeDoux & Pine，2016)。由于这些无意识机制启动了大脑和身体的反应，从而导致有意识的恐惧。在无意识恐惧的加工中，一些产生恐惧体验的脑区可能不受影响，如前额叶皮层、前扣带回皮层和岛叶等高阶区域。鉴于无意识的恐惧加工较少地涉及皮层区域的参与，该特点或许能够为开发针对青少年焦虑有效的干预手段提供新的途径。然而，青少年恐惧条件化的相关研究大部分只考虑到了有意识的恐惧学习(周晓 等, 2022)，却忽视了无意识层面自动的恐惧加工。因此，揭示青少年时期无意识恐惧加工发展的脑与认知机制、无意识恐惧在青少年焦虑发生发展中的作用以及相关干预机制是促进青少年焦虑症治疗的重要组成部分。

本研究拟通过对健康青少年以及焦虑障碍青少年的无意识恐惧学习进行探究，目标在于：第一、系统地揭示青少年无意识恐惧加工的发展与认知神经机制；第二、探索无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用；第三、运用神经反馈技术，通过探究焦虑青少年无意识恐惧干预的机制，找出青少年焦虑症患者适宜的干预手段。无意识恐惧习得、泛化及消退的发展特点为青少年恐惧相关精神障碍的发病机制提供了理论基础，同时也为基础研究、临床干预和治疗工作提供不同的视角。本研究也希望通过减少青少年无意识恐惧的异常反应，减少青少年时期焦虑症的发病率和致残率。

2 研究现状

2.1 青少年前额叶及杏仁核的发育轨迹与焦虑的关系

焦虑症在青少年中发病率高于其他年龄组，可能与青少年的大脑发育轨迹有关。研究表明，青春期与焦虑相关的大脑功能系统在青春期并非同步发展，这些异常可能触发青春期焦虑症的发生和发展。成人恐惧学习和消退的神经学研究表明，PFC 尤其是内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)以及杏仁核在联想记忆、恐惧学习以及消退(Orsini & Maren, 2012; Sevenster et al., 2018)中起着重要的作用。这两种脑区在发展过程中都经历了重大的结构和功能变化。与儿童和成人相比，青少年在观看情绪面孔和进行情绪表达任务时，杏

仁核的激活增加(Scherf et al., 2013)。纵向研究发现，从儿童晚期(10 岁)到青春期早期(13 岁)的过渡期间，杏仁核在加工情绪面孔时的活动逐步增加(Pfeifer et al., 2011)。此外，在恐惧学习和情绪 go/no go 任务中，相比于成年人和儿童，青少年的杏仁核激活率较高(Hare et al., 2008; Lau et al., 2011)。从解剖学上看，4～18 岁年龄段个体的杏仁核体积峰值出现在青春期中期(Hu et al., 2013)。特别是在情绪调节方面，青春期杏仁核体积越大，情绪调节成功率越低(Pagliaccio et al., 2014)。mPFC 对皮层下区域进行自上而下的控制，从而调节恐惧和焦虑的表达。然而，青少年 mPFC 的成熟晚于杏仁核，自上而下的调节能力不成熟且较弱。与健康同龄人相比，患有焦虑症的青少年表现出内侧、背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)和腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex, vlPFC)与杏仁核之间的连通性发生改变，PFC 对杏仁核反应的控制减弱。这些激活和连通性的差异可能导致焦虑青少年倾向于表现出更强烈的消极情绪(Weems & Pina, 2010)，并将相关信息理解为更消极或更具威胁性。因此，杏仁核神经元抑制不足可能为青少年焦虑症潜在的神经基础。

2.2 恐惧条件化学习、泛化及消退范式在青少年焦虑研究中的作用

恐惧习得、泛化及消退范式通常用于研究焦虑障碍异常的行为、认知和神经过程。恐惧习得过程中，中性刺激与恐惧性无条件刺激(unconditioned stimulus, US)反复匹配出现，形成条件性反应(conditioned response, CR) (Wang, E, et al., 2021)。一种中性刺激作为条件刺激(conditioned stimulus, CS+)，与 US 进行匹配，另一种中性刺激始终不与 US 进行匹配(CS-)。即使没有 US 的出现，CS+也会引起恐惧反应。杏仁核是大脑颞叶边缘系统的一部分，与恐惧及焦虑密切相关，是恐惧习得的神经基础(Ledoux, 2000)。恐惧习得过程中，皮层和丘脑核的感觉输入同时投射至外侧杏仁核(lateral Amygdala, LA)(Collins & Pare, 2000)。基底外侧核(basolateral nucleus, BLA)对输入的感觉信号进行整合，并作为 CS-US 的汇聚点，通过突触间持久的信号传输形成 CS-US 联结；接着 BLA 将信号传送至中央杏仁核(central amygdala, CeA)，之后再由 CeA 投射到下丘脑、脑干等和 CR 有关的脑区(Yehuda & LeDoux, 2007)。焦虑青少年与健康青少年同样能够学习到 CS-US 联结(Michalska et al., 2017)。然而相比于健康青少年，焦虑青少年对 CS+表现出更强的恐惧反应(Britton et al., 2013)。此外，健康青少年的杏仁核对危险线索有着更强的激活(CS+ > CS-)，而焦虑青少年的杏仁核对安全线索有更高的激活(CS->CS+)，这表明焦虑青少年有着异常的恐惧认知评价及异常的恐惧学习神经回路。

恐惧泛化指 CR 泛化到与 CS 相似的其他刺激上，这些刺激被称为泛化刺激(generalized stimulus, GS)。恐惧相关的精神障碍个体在临床上都可观察到泛化现象，例如，遭受过车祸的青少年，对其他具有相似特征(例如，相似的颜色、外观、类别)的交通工具也会感到恐惧(Lei et al., 2019; Wang, Wang, et al., 2021)。随着刺激与 CS+相似性的递减，恐惧反应即 CR 的强度表现为一种逐渐减小的梯度，这被称为泛化梯度(generalization gradient) (雷怡 等, 2018; 2017)。边缘系统中的杏仁核及海马在恐惧泛化中起到重要作用：CeA 可调节恐惧泛

化，而海马则与恐惧泛化中的辨别加工有关(Ciocchi et al., 2010; Kumaran & McClelland, 2012)。Lissek 等人(2012)提出了条件恐惧泛化的神经生物模型，具体来讲，若当下刺激与威胁刺激(CS+)匹配程度较高时，海马会启动“模式完成”(pattern completion)，激活海马中的 CA3 区域，将信号投射至恐惧表达的神经环路(如杏仁核、脑岛)，个体产生恐惧反应(Lissek et al., 2014)；而当下刺激与威胁刺激(CS+)匹配程度较低时，海马中的齿状回(dentate gyrus, DG)会启动“模式分离”(pattern separation)，进而把信号投射到与恐惧抑制相关的脑区(如 vmPFC 等)，抑制个体的恐惧反应(Greenberg et al., 2013)。因此，恐惧泛化可以被认为是恐惧兴奋与恐惧抑制的平衡过程。El-Bar 等人(2017)使用声音作为材料，对 9 到 18 岁的临床焦虑症青少年的恐惧泛化表现进行了研究，发现焦虑患者的知觉辨别阈值较低，泛化曲线较宽，即焦虑青少年的恐惧泛化较强，且泛化程度随着焦虑程度的上升而增强。在这方面的研究中，青少年研究结果与成人研究结论一致(Dou et al., 2020; Lopresto et al., 2016)，健康个体 vmPFC 的激活会随着 GS 更接近 CS-而减弱，而焦虑个体对与 CS+相似的泛化刺激 vmPFC 激活不足，即无法抑制对 GS 的恐惧反应，导致了更高的恐惧评分，这些结果表明恐惧的过度泛化在青春期就已开始。

恐惧消退是指先前与 US 配对的 CS 在没有 US 的情况下反复出现，导致恐惧反应随时间推移而减少的现象。恐惧消退神经回路的主要组成部分包括杏仁核、mPFC 及海马。动物研究证实，mPFC，特别是下边缘皮层(与人类 vmPFC 同源，infralimbic cortex, IL)可能通过 BLA 调节杏仁核输出，进而调控插层细胞(Intercalated Cells)来抑制恐惧(Cho et al, 2013; Strobel et al, 2015)。与成年人相比，即使是健康的青少年也无法消退恐惧。青少年 PFC 和海马体之间、PFC 和杏仁核之间的负功能连接与消退回忆缺陷和状态焦虑有关。此外，腹侧海马对青少年 BLA 和 mPFC 之间的功能连接没有起到有效的抑制作用，从而影响恐惧消退(Xie et al., 2021)。

2.3 无意识恐惧研究范式及其认知神经机制

恐惧相关刺激的处理通常可以发生在意识和无意识层面。无意识恐惧是指在没有意识到刺激的情况下，对恐惧相关刺激产生预先、自动的恐惧反应。感觉无意识，顾名思义是指由于感官原因无法有意识地感知刺激(Tamietto & Gelder, 2010)。例如，当刺激的强度太弱，或刺激呈现过短低于探测的阈限时，即使付诸注意，通常也不会产生有意识的感觉。常用的范式有后向/前向掩蔽范式，即在短暂呈现刺激之后，呈现掩蔽刺激阻止被试有意识地看到刺激，以及连续闪光范式，即投射到一只眼睛上不断变化的图案会阻止被试看到投射至另一只眼睛上的目标图像。其中后向掩蔽是研究感知无意识恐惧常用的范式。使用这些范式的研究表明，被试通常无法口头报告恐惧刺激的存在，但无意识感知的情绪刺激会诱发生理反应、特定的电生理成分、刺激所传达情绪的自发面部肌肉活动以及包括杏仁核、上丘、基底节枕叶等大脑区域的激活。

与威胁相关的视觉刺激，如与生存相关的(蛇、蜘蛛等)和与社会信息相关的(如恐惧、愤怒面孔等)刺激能够在缺乏有意识知觉的情况下诱发个体的恐惧反应(Esteves et al.,1994; Öhman & Soares, 1994)。其中，对恐惧面孔进行掩蔽的研究最为广泛，相比于其他表情，掩蔽的恐惧面孔诱发了较强的杏仁核活动(Suslow et al., 2006)。研究发现，青少年与成年人无意识感知面部情绪的通路是不同的。健康成人通常会激活由上丘、枕叶和杏仁核组成的右侧通路。与成人的右侧化通路相反，青少年在面部情感掩蔽中显示出左侧杏仁核、外侧纹状体以及颞叶通路的激活(Killgore & Yurgelun-Todd, 2010)。这种对无意识恐惧面孔的左侧杏仁核反应模式在儿童身上得到验证，说明随着年龄的增加，杏仁核的反应可能会变得右侧化。但其转变的时间拐点以及儿童与青少年偏侧化程度是否不同，即杏仁核加工无意识面孔的偏侧化效应是如何随年龄的变化而发展，目前尚不清楚。因此，未来研究应运用纵向或横向实验设计，对比不同发展阶段青少年，即青春早期、中期及晚期青少年加工无意识恐惧面孔的神经差异。

无意识恐惧除了能够被预备的威胁刺激诱发，也能通过巴甫洛夫条件化范式建立(Mertens & Engelhard, 2020)。但运用联结学习来研究无意识恐惧尚处于起步阶段，鉴于焦虑脑区与联结学习相关脑区的重合，两者的结合是必要的。无意识恐惧条件反射的研究通常采用掩蔽程序来阻止刺激进入意识层面，或使用分心任务、指令操作来操纵参与者对CS-US的注意力，而不干扰CS的感知。功能成像研究表明，无论是在意识情况下还是无意识情况下CS+的呈现，杏仁核都会被显著激活(Bertini et al., 2013; Knight et al., 2005)。最近的一项fMRI研究发现，无意识消退(即在意识阈下呈现CS+)过程显著激活恐惧调节相关脑区(杏仁核、海马、眶额皮层)、情绪调节相关脑区(vmPFC、额叶纹状体、dlPFC)和视觉模式识别脑区(梭状回)，但并没有让被试产生痛苦情绪(distress)(Siegel et al., 2018)。无意识消退的神经机制可能与记忆再巩固的机制一致。CS+的阈下呈现可重新激活条件性恐惧记忆，在没有生理恐惧唤醒的情况下，该条件性恐惧记忆被重新更新并巩固为一种新的抑制性记忆，不再与恐惧相联系。当CS+再次出现时，重新巩固的记忆不再产生高水平的恐惧，从而逐渐消除条件恐惧反应。正如前文所述，基于联结学习的巴甫洛夫条件化范式对于预测青少年焦虑障碍有着重要的作用。因此，未来研究应该将巴甫洛夫条件化范式与无意识范式结合起来共同探讨青少年焦虑的发展机制。

2.4 无意识防御回路的异常激活与多种焦虑障碍相关

快速探测环境中的威胁对于个体防御反应至关重要，然而这种自动防御系统如果不受控制地发作，则会导致巨大的痛苦。例如，很多惊恐障碍(panic disorder, PD)患者在没有意识到明显威胁的情况下经历惊恐发作，这种反应主要表现为短暂且强烈的恐惧或不适，出现心悸、恶心、出汗、颤抖、窒息等身体感觉和害怕死亡、失去意识等精神状态。由于不清楚恐惧诱发的原由，这种恐惧通常被认为是非理性的。值得重视的是，无意识防御回路的异常激活在多种焦虑相关障碍中被发现(Taschereau-Dumouchel et al., 2018)，包括特殊恐

惧症、创伤后应激障碍(Posttraumatic stress disorder, PTSD)、惊恐障碍、特质焦虑人群、自闭症、受虐待的儿童、冷酷无情特质人群以及暴力犯等。总的来说，这些异常回路的中心主要集中于杏仁核及其与前额叶皮层的功能联接，但其趋势在不同症状之间似乎有所区别。例如，Killgore 等(2014)发现与健康对照组相比，在加工掩蔽的恐惧面孔时，PTSD 患者左侧杏仁核表现出更大的激活，恐慌症以及特定动物恐惧症则表现出 vmPFC 激活减少。而受虐待儿童、自闭症以及冷酷无情特质的人群来说，观看阈下呈现的威胁面孔比观看快乐以及中性面孔，右侧杏仁核的激活更强(McCrory et al., 2013; Vizueta et al., 2012)。鉴于无意识防御回路与青少年焦虑回路的关联性，未来研究应该尝试将无意识恐惧研究范式应用于测试正常青少年、不同类型焦虑的青少年，以更好地观测其在青少年焦虑发展中的作用。

2.5 神经反馈技术在调节焦虑相关环路中的应用

恐惧、焦虑等情绪往往伴随着可测量的生理唤醒变化，包括皮肤电活动(electrodermal activity, EDA)和心率(heart rate，HR)的增加以及眼睛瞳孔的扩张等，这些生理唤醒指标在焦虑症患者中通常表现为异常的升高。同时，焦虑患者还表现出迷走神经张力降低，副交感神经对交感神经唤醒的控制较差，意味着机体在承受压力之后更难以放松。此外，与焦虑有关的神经唤醒可通过脑电图(EEG)检测：有证据表明，α活动减弱与焦虑有关。鉴于生理性唤醒与焦虑症之间的密切联系，研究者利用神经反馈干预技术(即利用脑电、功能性近红外、核磁等设备监测被试神经或生理活动，并将其通过视觉、听觉或其它形式实时呈现给被试，让被试根据这种实时呈现的反馈结果有意识地自我调整)，来改善社交焦虑、缓解组织纤维痛(Kimmig et al., 2019)、提高疼痛阈限(Peng et al., 2020)、改善物质成瘾(Martz et al., 2020)等。基于 fMRI 的神经反馈训练模式也可引导参与者通过激活额叶区域来降低边缘系统的活动从而治疗焦虑障碍 (Mennella et al., 2017)。在一项针对焦虑症(蜘蛛恐惧症)的研究中，被试在观看蜘蛛图片时接受认知重评的训练(例如，思考蜘蛛的美学问题、将蜘蛛人性化，或想象在一个安全的环境中接近蜘蛛)，同时调节反馈刺激物大小，帮助被试找到抑制或激活不同脑区的神经活动方法，还通过神经反馈的方式指导被试调节大脑的特定活动区域，例如，鼓励被试根据自身努力增加前额叶活动(与情绪调节有关)，并减少脑岛活动(与恐惧有关)，这种干预方法有效降低了被试对蜘蛛的恐惧 (Zilverstand et al., 2015)。由于在意识层面呈现 CS+会引起患者恐惧与紧张的情绪。因此，研究者在恐惧消退过程中，引入了神经反馈技术来降低对 CS+的意识程度，例如使用多变量 fMRI 信号实时解码恐惧刺激的神经表征，并将此视觉刺激神经表征与奖励相联系，从而减少此视觉皮层表征中由于 CS+而引起的恐惧。可见，神经反馈技术在通过无意识过程实现恐惧相关病症的干预有很强的可操作性。

3 问题提出

青少年的焦虑与其大脑的发育轨迹有关，即使正常的青少年，也极具焦虑易感的风险。然而，当前对于青少年焦虑的认知主要还是以成人相关研究成果为参考，不符合青少年的

发展规律，其临床干预也难以有显著的效果。因此，探究正常青少年脑发育特点的神经机制有助于加深对青少年焦虑的理解。无意识恐惧加工环路在揭示与焦虑相关的自下而上加工诱发的症状方面具有独特的优势，同时更加贴合青少年的情绪加工特点。然而，当前对于青少年无意识恐惧加工及其神经机制的研究寥寥无几。因此，运用无意识恐惧的相关研究方法或许有助于揭示青少年焦虑的发生发展机制。再加之很少有研究探究青春期应激激素与焦虑的关系，而高慢性应激个体的无意识恐惧加工异常，可能是焦虑相关精神障碍的病理发展轨迹的重要一环。传统的认知疗法强调自上而下的情绪调节，这对于青少年来说无疑是比较困难的。特别是有情绪困扰的青少年，负性的情绪将导致负性的认知，对于前额叶功能不够完善的他们来说，效果欠佳。一些无创的神经反馈方式可能更加适用。因此，根据对无意识恐惧脑认知加工机制的揭示，采用神经反馈技术对其进行干预，或许有助于提高临床治疗效果。

基于以上论述，本研究旨在探究青少年无意识恐惧的发展及其认知神经机制，揭示青少年无意识恐惧学习在青少年焦虑症发展中的作用，并在此基础上运用神经反馈技术探索其干预的机制。本研究的开展对于认识无意识恐惧发展与焦虑的关系及其认知神经机制具有重要的科学意义和应用价值，有望对青少年焦虑症的临床干预开辟新的前景。

4 研究构想

鉴于感知无意识恐惧的研究在解释人类无意识恐惧情绪机制中的重要作用，本研究主要采用感知无意识方法对青少年阶段的无意识恐惧加工进行研究。本研究的研究内容主要分为三大部分：研究一主要从发展的角度探讨青少年无意识恐惧加工相关神经环路的动态变化规律，并结合巴甫洛夫条件化范式探讨青少年无意识恐惧加工的认知神经机制。在此基础上，考察慢性应激对条件性恐惧习得、消退及泛化的调控作用。研究一可为理解为何青少年期焦虑易感性较高提供新的解释，揭示焦虑症在青少年中发病率高于其他年龄组的可能原因。研究二则通过对不同类型焦虑障碍青少年的比较，深化了对无意识恐惧加工的理解，突显了不同焦虑障碍可能在脑区激活模式上的差异。两项研究相互补充，共同为理解和应对青少年焦虑提供综合的视角。我们预期，研究一与研究二的结果将共同指向前额叶发育不足（健康青少年）或前额叶激活不足（焦虑障碍的青少年）。研究三把前期神经机制的工作基础作为干预靶点，将干预兴趣脑区选为vmPFC，探究神经反馈对青少年无意识恐惧加工的干预效果，希望对青少年焦虑症的临床干预提供新的视角。具体方案如下(图1)：

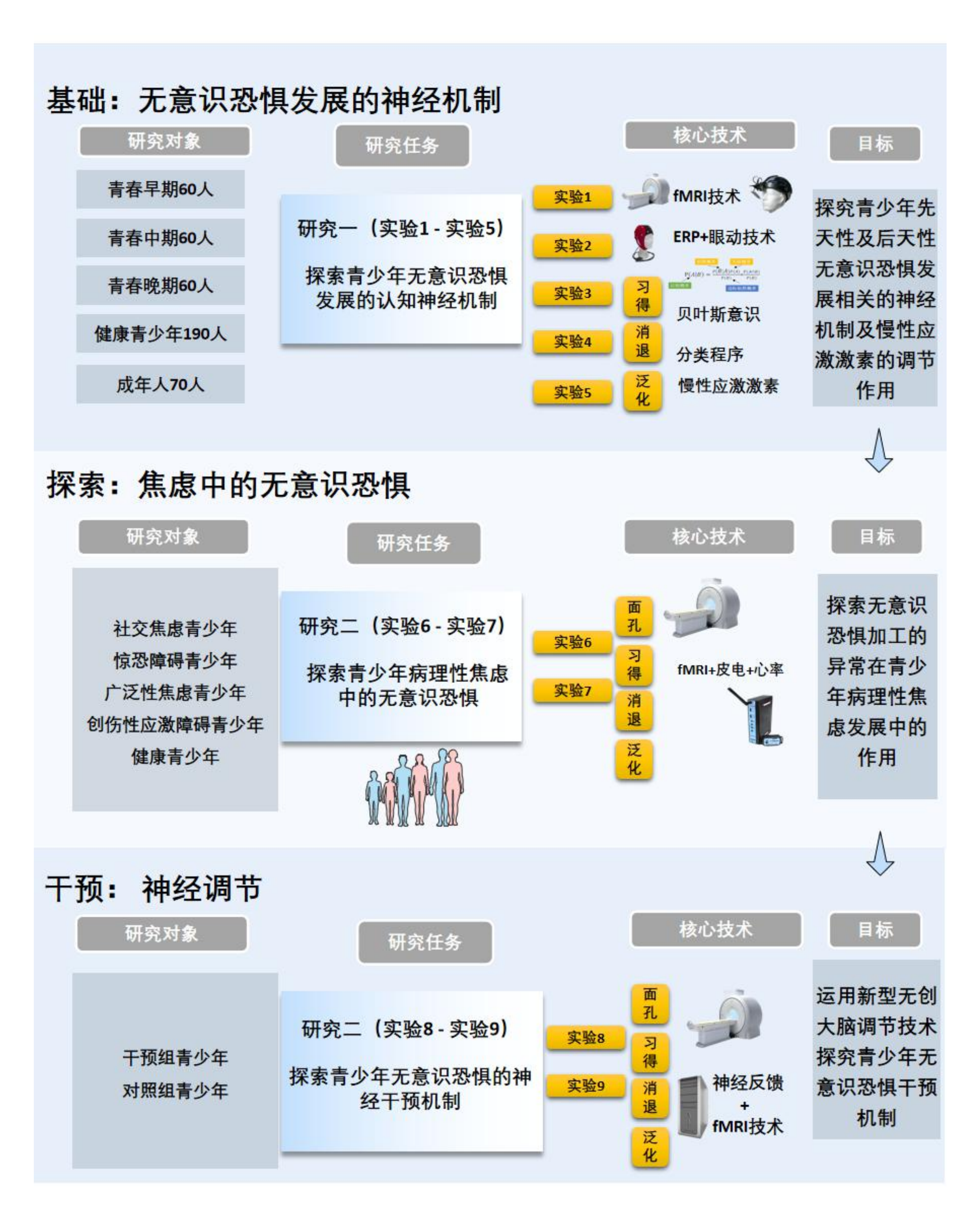


图 1 研究框架图

4.1 青少年无意识恐惧加工的发展与认知神经机制

fMRI 技术具有较高的空间分辨率，能准确地揭示参与无意识恐惧加工的特定脑区及其神经网络的动态变化。通过纵向设计，实验 1 招募健康青春早期(8～13 岁)、青春中期(14～17 岁)、青春晚期(18～22 岁)的青少年，运用 fMRI 技术结合面孔掩蔽范式研究青少年无意识恐惧发展的神经表征(Killgore & Yurgelun-Todd, 2010)，以此来深入理解脑区功能及其相互作用在恐惧加工中的角色。该任务包含两种条件，即无意识恐惧条件以及无意识中性条件。无意识恐惧条件中，目标刺激为恐惧面孔，对照条件中，目标刺激为中性面孔。

为了达到最佳的掩蔽效果，同一试次中，目标刺激和掩蔽刺激为同一人物。被试不会知道目标刺激的存在，只知道屏幕上会快速呈现面孔，他们的任务是判断屏幕上面孔的性别。实验 1 假设对掩蔽的恐惧面孔做出反应时，随着年龄的增加，杏仁核响应越弱，前额叶激活越强。

ERP 技术具有较高的时间分辨率，能够提供大脑对刺激的即时反应，从而揭示大脑对无意识恐惧信号的快速认知加工过程；而眼动数据则可揭示无意识恐惧加工过程中视觉注意的分配和加工过程。在实验 2 中，我们运用 ERP 结合眼动技术来研究大脑对无意识恐惧的认知加工过程，目的是揭示无意识恐惧加工中的时间动态，从而深入了解恐惧加工的即时机制。所有被试完成 2 意识水平(阈上，阈下)×2 情绪 (中性，恐惧)面孔掩蔽任务。屏幕上首先出现 500 ms 注视点，接着呈现 30 ms 目标刺激。在意识条件下，目标刺激出现后间隔 100 ms 的空屏再呈现 900 ms 的掩蔽刺激。在无意识条件下，目标刺激出现后立刻呈现 900 ms 的掩蔽刺激再出现 100ms 的空屏。随后被试在 2s 内判断面孔的性别。记录整个试次的瞳孔直径数据，掩蔽面孔的注视时间以及目标刺激出现时的 ERP 数据。实验 2 假设(1)ERP：成人的研究表明，阈下呈现的恐惧面孔比阈上呈现的恐惧面孔诱发更多的 N2/P3 成分。且相较于无意识呈现的中性刺激，枕叶的 P2 波幅对无意识下的恐惧刺激较为敏感。我们假设，随着年龄的增长，N2、P3 以及 P2 波幅越小。(2)瞳孔直径：瞳孔反应能够反应个体对恐惧的认知以及情感处理，且不受意识知觉的影响。我们假设，随着年龄的增长，处理恐惧刺激时，瞳孔扩张越小。(3)眼神注视时间：青春期是社会情绪发展的敏感时期，我们预测年龄越小的青少年，眼神回避的行为越多，即注视眼睛和嘴唇的时间越短。随着年龄的增长，对于恐惧面孔的眼睛与嘴唇注视时间会越长。

实验 3、4、5 运用贝叶斯意识分类程序，结合巴甫洛夫条件范式，研究青少年无意识恐惧的学习、消退与泛化机制。由于应激激素的受体广泛分布在与恐惧学习相关的脑区，对于恐惧记忆的调控起着关键作用(刘佳宁 等, 2021)。实验 3、4、5 中，采集头发用于测定被试长期的应激激素水平，将皮质醇数据与行为、生理数据整合，考察慢性应激对青少年条件性恐惧的调控作用及其神经机制。实验 3 探究青少年无意识恐惧消退，被试为健康青少年。被试主要完成无意识恐惧习得任务(Öhman & Soares,1998)和标准恐惧消退任务。在恐惧学习阶段，屏幕上首先出现 500ms 的注视点，接着呈现 30ms 的 CS，接着用 100ms 的马赛克图片将 CS 掩蔽。 US 在 CS 出现后 500ms 呈现，并持续 500ms。其中一张面孔(CS+)始终跟随 US，而另一张面孔(CS-)始终不跟随 US。被试的任务是对电击出现的可能性进行 9 点评分(1 = 不可能出现，9 = 一定会出现)，以及对按键的信心进行 5 点评分(1 = 完全猜测；3 = 有一点确定；5 = 完全肯定)。CS 出现时，记录被试的皮肤电以及心率反应。恐惧消退阶段，CS+和 CS-各呈现 16 次，持续时间为 500ms，被试完成恐惧面孔预期评分，并记录皮肤电、心率反应。运用贝叶斯分类程序将恐惧面孔预期转换为 2 分变量，4 点或以上归为出现概率高，以下归为出现概率低。同样将对答案的信心的评分转换为 2 分变量，2 点

或以下归为“不自信”，以上归为“信心高”。采用信号检测理论方法，计算Ⅰ类指标：击中(在 CS+试次中回答“概率高”)，正确否定(在 CS-试次中回答“概率低”)，漏报(在 CS+试次中回答“概率低”)，虚报(在 CS-试次中回答“概率高”)；以及计算Ⅱ类指标：击中(对Ⅰ类指标中击中和正确否定“信心高”)，正确否定(对Ⅰ类指标漏报和虚报“不自信”)，漏报(对Ⅰ类指标中击中和正确否定“不自信”)，虚报(对Ⅰ类指标漏报和虚报“信心高”)。计算每个被试的 logistic d_1'和 d_2'，B 值小于 1/3 的被试被归为元认知无意识组，而 B 值大于 3 的被试被归为元认知意识组，其余的被归为不敏感组。对三组被试恐惧习得以及消退阶段的行为以及生理数据进行分析。

实验 4 探究青少年无意识恐惧消退的神经环路，被试为健康青少年及健康成年人。实验分为两天进行。第一天进行习惯化、标准恐惧学习以及无意识恐惧消退任务，第二天完成消退保持测试。习惯化阶段，被试观看所有面孔熟悉材料。恐惧习得阶段，呈现 6s 的 CS，试次间的间隔为 16-20s。共包含 12 次 CS+与 12 次 CS-，其中有 9 次 CS+匹配 US，强化率等于 75%。消退阶段，CS 呈现 30ms 后立即被 170ms 的马赛克图案快速掩蔽。CS+，CS-各 16 个试次，均不匹配 US。消退保持测试阶段，再次分别呈现 12 次 6s 的 CS+、CS-，且不匹配电击。被试在习得、消退以及消退保持阶段的任务是判断恐惧面孔出现的可能性。刺激出现时，记录被试的血氧信号、皮肤电反应以及心率。预期结果：研究表明(Ganella et al., 2018)，相比于成年人，青少年期的个体在恐惧消退方面受损。具体表现为，与成年人无差别的恐惧习得和恐惧消退反应，然而在第二天进行消退回忆测试时，却无法提取消退记忆，表现出比成年人更高的皮肤电反应，并伴随减弱的 dlPFC 活动。除此之外，与消退晚期相比，消退回忆时青少年在腹内侧前额叶、dlPFC、颞顶交界处以及后扣带皮层的活动都会降低。鉴于消退机制的神经相关性，我们假设青少年的无意识恐惧仍然存在不足，表现在恐惧消退阶段以及消退回忆阶段更多的恐惧反应，以及前额叶相关区域反应的减弱。

实验 5 探究青少年无意识恐惧泛化的神经机制，被试同实验 4。实验由习惯化、标准恐惧习得与无意识恐惧泛化组成。习惯化阶段，被试观看所有刺激，不做任何反应。习得阶段，包含 12 次 CS+，以及 12 次 CS-，其中有 9 次 CS+匹配 US，强化率等于 75%。CS 的呈现时间为 6s，US 在 CS+的最后 500ms 出现且持续 500ms，试次间的间隔为 16～20s。泛化阶段，包含 6 种条件：CS+(0%), GS1(20%), GS2(40%), GS3(60%), GS4(80%), CS-(100%)。每种条件出现 12 次，共 72 个试次。所有刺激呈现 30ms 并被 170ms 的马赛克迅速掩蔽，该阶段不匹配 US。被试的任务是判断恐惧面孔出现的可能性。记录刺激出现时的血氧信号以及皮肤电响应。预期结果：青少年意识层面的恐惧泛化研究表明(Reihard et al.,2022)，随着年龄的增长，刺激的辨别能力也随之增强，表现为年龄越大的青少年过度泛化越少。成人的研究表明知觉恐惧泛化的脑区主要涉及海马以及腹内侧前额叶皮层。我

们假设，相比于成年人，青少年的无意识恐惧泛化水平高于成年人，且伴随 vmPFC、海马较弱的激活。

4.2 无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用

分别将社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍的青少年与正常青少年无意识恐惧加工进行对比，探索无意识恐惧加工异常在青少年焦虑发展中的作用。实验 6 运用 fMRI 成像技术探究社交焦虑青少年无意识恐惧面孔加工的机制。招募社交焦虑障碍青少年 20 名、惊恐障碍青少年 20 名、广泛性焦虑障碍青少年 20 名、创伤后应激障碍青少年 20 名及健康青少年 20 名，五组被试在性别年龄上匹配。我们预期：与正常组对比，四种焦虑障碍患者均对无意识恐惧刺激过度警觉，但在神经模式上存在差异；不同类型焦虑障碍在面对无意识恐惧刺激时产生不同的脑区激活模式。

实验 7 运用 fMRI 成像技术对比社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍青少年无意识恐惧条件化学习机制。招募社交焦虑障碍青少年 20 名、惊恐障碍青少年 20 名、广泛性焦虑障碍青少年 20 名、创伤后应激障碍青少年 20 名及健康青少年 20 名，五组被试在性别年龄上匹配。采用 fMRI 技术，在实验 5（无意识恐惧习得及泛化）的基础上增加无意识恐惧消退阶段。即 CS 呈现 30ms 后立即被 170ms 的马赛克图案快速掩蔽。CS+，CS-各 16 个试次，均不匹配 US。消退保持测试阶段，再次分别呈现 12 次 6s 的 CS+、CS-，且不匹配电击。预期结果：惊恐障碍的特征与威胁信息的无意识处理缺陷有关。与正常组对比，惊恐障碍患者处理无意识恐惧面孔时，vmPFC 激活程度降低。我们假设，惊恐障碍青少年的无意识恐惧学习仍然存在异常，表现为无意识恐惧学习过度的警觉反应，以及难以消退的恐惧反应。而过度的恐惧泛化是社交焦虑、广泛性焦虑障碍以及创伤后应激障碍的典型特征。在进行恐惧泛化任务时，广泛性焦虑障碍与创伤后应激障碍患者均表现出更广的泛化梯度以及异常脑区活动，包括前脑岛、背内侧前额叶皮层、背外侧前额叶皮层、腹侧海马体等。我们假设，无意识层面，仍然能够观察到广泛性焦虑障碍以及创伤后应激障碍青少年过度的恐惧泛化反应，表现为行为以及神经上比正常组更广的泛化梯度。脑激活层面，两组被试将表现出与恐惧激活相关脑区的高度唤醒，以及与恐惧抑制相关脑区的激活减弱。

4.3 青少年无意识恐惧干预机制

招募健康的青少年，运用神经反馈技术，探索青少年无意识恐惧干预的机制。实验 8 采用神经反馈技术探究无意识恐惧的自我调节机制。招募健康青少年 40 名，实验分为 NFT 阶段，以及无意识恐惧测试阶段。NFT 阶段包含 2 个阶段，每个阶段由 10 个 30s 的基线组块以及 40s 的自我调节组块组成。将 vmPFC 设定为目标区域，运用 TurboBrainvoyager 软件包实时分析 vmPFC 处的功能磁共振数据，并将实时数据反馈到屏幕上。在基线组块时，屏幕上呈现一株小草，要求被试看到小草时什么都不要想。在自我调节组块时，屏幕上呈

现一朵花苞和温度计，被试的任务是运用策略，例如，想一些开心的事情等，让花苞完全开放以及增加温度计的读数。接着，被试完成无意识恐惧测试任务，屏幕上快速呈现蜘蛛、蛇与蘑菇的图片，并被马赛克快速掩蔽，试次间间隔为1800ms～2800ms。该阶段包含两个子阶段，每个子阶段包含100张被掩蔽的蜘蛛与蛇的图片，以及50张被掩蔽的蘑菇图片。其中一个子阶段，要求被试观看图片时运用神经反馈时的自我调节策略，而另一个则仅观看图片，不能运用任何情绪调节策略。预期结果：神经反馈的优势在于其拥有较高的空间分辨率，能够探测到较深的皮层结构，如vmPFC。我们假设，通过接受vmPFC的神经反馈的培训，青少年能找到合适的策略控制自己的大脑，从而达到调节情绪的目的。因此，青少年在观看无意识恐惧图片时vmPFC-杏仁核功能连接增强，恐惧反应变小。

实验9运用神经反馈技术调控青少年的无意识条件性恐惧。招募健康青少年40名，并随机分为神经反馈训练组，假反馈组。神经反馈训练的方式与实验8相同，假反馈将被试的运动皮层作为靶区，让被试接受真的、但与实验无关的神经反馈训练。被试需要来五次，每次之间至少间隔五天。第一次和第五次为前后测，测量被试的无意识条件恐惧习得、消退及泛化反应（程序与实验7相同）以及神经反馈训练（测试被试对于神经反馈训练的掌握度，是否学会了自主神经调节），中间三次为神经反馈训练。我们假设：接受了真反馈训练的被试，能自主调节与条件性恐惧相关的脑区活动，能减少他们对于刺激的过度反应。

5 理论建构

焦虑症是青少年群体高发的精神卫生问题，有较高的患病率和致残率。针对青少年焦虑的基础神经科学研究一直是青少年心理健康领域的前沿问题。恐惧在焦虑障碍中扮演着的重要角色，“一朝被蛇咬，十年怕井绳”生动形象的描绘了过度的恐惧反应影响了个体正常的生活，甚至导致创伤后应激障碍、焦虑症等情绪障碍。恐惧相关刺激的加工通常可以发生在意识和无意识层面。虽然意识层面有关恐惧的研究提供了青少年焦虑在临床治疗上的关键机制和潜在的转化模型，但在临床实践中并未带来显著的效益。其中一个重要的原因是以往研究缺乏对无意识层面恐惧加工的关注，并且恐惧加工在意识层面和无意识层面上潜在的相互影响亦有待于研究。

当前大部分研究在探究青少年焦虑的机制中沿用成人恐惧学习中的研究方法，而忽略了青少年大脑发育的轨迹以及相应认知功能的发展对青少年情绪以及行为的影响。本研究聚焦青少年焦虑问题，利用无意识感知研究原理以及神经科学相关技术，探究青少年无意识恐惧加工的认知神经机制，与无意识恐惧影响青少年焦虑的病理机制，以及无意识恐惧相关干预机制。研究一通过面孔掩蔽范式结合fMRI、ERP、眼动等技术探究青春早期、中期以及晚期青少年无意识恐惧加工的发展与无意识恐惧学习、消退、泛化的认知神经机制。研究一旨在探究青少年先天原发性和后天获得性无意识恐惧加工的生理、认知神经机制，以及慢性应激激素在这一过程中的调控作用；研究二在研究一的基础上，探索社交焦虑障

碍、惊恐障碍、广泛性焦虑以及创伤后应激障碍青少年的无意识恐惧加工机制，回答无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用。研究二通过对比不同类型焦虑青少年的无意识恐惧加工，探索无意识恐惧加工的异常在青少年病理性焦虑发展中的作用；研究三采用神经反馈技术对青少年无意识恐惧进行干预。研究三旨在运用神经反馈新型无创的大脑调节技术，初步探究青少年无意识恐惧干预机制。本研究将为青少年焦虑的预防、识别以及对青少年焦虑症的干预方案提供科学支撑，实现青少年身心的全面健康成长。

在理论方面，本研究有望为理解青少年焦虑的心理病理机制做出重要贡献。无意识加工过程虽在个体意识层面之外，但其对情绪与行为起着极为重要的作用，各类精神疾病的发生发展也离不开无意识的影响。考虑到青少年时期杏仁核虽已发育成熟，前额叶脑区则发育较晚，因此，无意识恐惧加工在该时期可能占据主导地位。基于恐惧条件化视角探索焦虑症的研究已有很多，然而几乎没有研究探索无意识恐惧影响青少年焦虑的认知神经机制。实践意义方面，本研究首次将神经反馈技术引入无意识恐惧加工的研究中。关于焦虑症的治疗不能仅仅依赖于药物，更应该重视心理方面的治疗，改善其认知情绪调节能力等心理治疗手段可能比药物治疗更合理有效。给青少年提供神经激活模式的在线反馈，有助于训练和提高青少年自我调节的能力，新方法的应用将能够从根本上解决青少年情绪问题，对青少年焦虑症治疗手段的优化有着重要的应用价值。

参考文献

雷怡, 梅颖, 张文海, 李红. (2018). 基于知觉的恐惧泛化的认知神经机制. *心理科学进展* , *26*(8), 1391-1403.

雷怡, 王金霞, 陈庆飞, 张文海, 梅颖 (2017). 分类和概念对恐惧泛化的影响机制.*心理科学, 40*(5), 1266-1273.

刘佳宁, 吴奇, 谢涛, 俄眉, 王金霞, 雷怡 (2021). 应激激素对恐惧消退作用的神经生理机制. *心理科学,* (3), 559-566.

周晓，赵一燕，黄砾卉，雷怡.(2022).恐惧学习的发展认知神经机制研究回顾与展望. *心理发展与教育, 38*(2), 295-304.

Bertini, C., Cecere, R., & Làdavas, E. (2013). I am blind, but I "see" fear. *Cortex, 49*(4), 985–993.

Bittner, A., Egger, H. L., Erkanli, A., Costello, E. J., Foley, D. L., & Angold, A. (2007). What do childhood anxiety disorders predict? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48*(12)*, 1174–1183*.

Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., Ernst, M., Nelson, E. E., Leibenluft, E., Shechner, T., & Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An FMRI study in adolescent and adult anxiety. *The American Journal of Psychiatry, 170*(10), 1195–1204.

Caballero, A., Granberg, R., & Tseng, K. Y. (2016). Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *70*, 4-12.

Cho, J. H., Deisseroth, K., & Bolshakov, V. Y. (2013). Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits. *Neuron, 80*(6), 1491–1507.

Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., Wolff, S. B., Letzkus, J. J., Vlachos, I., Ehrlich, I., Sprengel, R., Deisseroth, K., Stadler, M. B., Müller, C., & Lüthi, A. (2010). Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature, 468*, 277–282.

Collins, D. R., & Paré, D. (2000). Differential fear conditioning induces reciprocal changes in the sensory responses of lateral amygdala neurons to the CS(+) and CS(-). *Learning & Memory, 7*(2), 97–103.

Craske, M.G., Stein, M.B. (2016). Anxiety . *Lancet* , *388*, 3048–3059.

Delgado, M. R., Nearing, K. I., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron, 59*(5), 829–838.

Dou, H., Lei, Y., Cheng, X., Wang, J.,& Leppänen, P. (2020) Social exclusion influences conditioned fear acquisition and generalization: A mediating effect from the medial prefrontal cortex. *NeuroImage, 218*, 116735.

El-Bar, N., Laufer, O., Yoran-Hegesh, R., & Paz, R. (2017). Over-generalization in youth with anxiety disorders. *Social Neuroscience, 12*(1), 76–85.

Esteves, F., Parra, C., Dimberg, U., & Ohman, A. (1994). Nonconscious associative learning: Pavlovian conditioning of skin conductance responses to masked fear-relevant facial stimuli. *Psychophysiology, 31*(4), 375–385.

Ganella, D. E., Drummond, K. D., Ganella, E. P., Whittle, S., & Kim, J. H. (2018). Extinction of Conditioned Fear in Adolescents and Adults: A Human fMRI Study. *Frontiers in human neuroscience, 11*, 647.

Ginsburg, G. S., Becker, E. M., Keeton, C. P., Sakolsky, D., Piacentini, J., Albano, A. M., ... & Kendall, P. C. (2014). Naturalistic follow-up of youths treated for pediatric anxiety disorders. *JAMA Psychiatry, 71*(3), 310-318.

Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G., & Mujica-Parodi, L. R. (2013). Neural reactivity tracks fear generalization gradients. *Biological Psychology, 92*(1), 2–8.

Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2008). Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biological Psychiatry, 63*(10), 927–934.

Hu, S., Pruessner, J. C., Coupé, P., & Collins, D. L. (2013). Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. *NeuroImage*, *74*, 276–287.

James, A. C., James, G., Cowdrey, F. A., Soler, A., & Choke, A. (2013). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, (6)*, CD004690.

Killgore, W. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2010). Cerebral Correlates of Amygdala Responses During Non-Conscious Perception of Facial Affect in Adolescent and Pre-Adolescent Children. *Cognitive Neuroscience, 1*(1), 33–43.

Killgore, W. D., Britton, J. C., Schwab, Z. J., Price, L. M., Weiner, M. R., Gold, A. L., Rosso, I. M., Simon, N. M., Pollack, M. H., & Rauch, S. L. (2014). Cortico-limbic responses to masked affective faces across ptsd, panic disorder, and specific phobia. *Depression and Anxiety, 31*(2), 150–159.

Kimmig, A. S., Dresler, T., Hudak, J., Haeussinger, F. B., Wildgruber, D., Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., & Kreifelts, B. (2019). Feasibility of NIRS-based neurofeedback training in social anxiety disorder: behavioral and neural correlates. *Journal of Neural Transmission, 126*(9), 1175–1185.

Knight, D. C., Nguyen, H. T., & Bandettini, P. A. (2005). The role of the human amygdala in the production of conditioned fear responses. *NeuroImage, 26*(4), 1193–1200.

Kumaran, D., & McClelland, J. L. (2012). Generalization through the recurrent interaction of episodic memories: a model of the hippocampal system. *Psychological Review, 119*(3), 573–616.

Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., Grillon, C., Leibenluft, E., Lissek, S., Norcross, M., Shiffrin, N., & Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108*(11), 4500–4505.

LeDoux J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 155–184.

LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *American Journal of Psychiatry.173*(11),1083-1093.

Lei, Y., Mei, Y., Dai, Y., Peng, W. (2019) Taxonomic relations evoke more fear than thematic relations after fear conditioning: an EEG study. *Neurobiology of Learning and Memory, 167*, 107099.

Lissek S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of Pavlovian fear-learning: the case for conditioned overgeneralization. *Depression and Anxiety, 29*(4), 257–263.

Lissek, S., Kaczkurkin, A. N., Rabin, S., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2014). Generalized anxiety disorder is associated with overgeneralization of classically conditioned fear. *Biological Psychiatry, 75*, 909–915.

Lopresto, D., Schipper, P., & Homberg, J. R. (2016). Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: Implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 60*, 31–42.

Martz, M. E., Hart, T., Heitzeg, M. M., & Peltier, S. J. (2020). Neuromodulation of brain activation associated with addiction: A review of real-time fMRI neurofeedback studies. *NeuroImage: Clinical, 27*, 102350.

McCrory, E. J., De Brito, S. A., Kelly, P. A., Bird, G., Sebastian, C. L., Mechelli, A., Samuel, S., & Viding, E. (2013). Amygdala activation in maltreated children during pre-attentive emotional processing. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*, 202(4), 269–276.

McNally, R. J. (2007). Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical Psychology Review, 27*(6), 750–759.

Mennella, R., Patron, E., & Palomba, D. (2017). Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety. *Behaviour Research and Therapy, 92*, 32-40.

Mertens, G., & Engelhard, I. M. (2020). A systematic review and meta-analysis of the evidence for unaware fear conditioning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *108*, 254-268.

Michalska, K. J., Machlin, L., Moroney, E., Lowet, D. S., Hettema, J. M., Roberson-Nay, R., Averbeck, B. B., Brotman, M. A., Nelson, E. E., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2017). Anxiety symptoms and children's eye gaze during fear learning. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 58*(11), 1276–1286.

Öhman, A., & Soares, J. J. (1994). "Unconscious anxiety": phobic responses to masked stimuli. *Journal of Abnormal Psychology, 103*(2), 231–240.

Ohman, A., & Soares, J. J. (1998). Emotional conditioning to masked stimuli: expectancies for aversive outcomes following nonrecognized fear-relevant stimuli. Journal of experimental psychology. *General, 127*(1), 69–82.

Orsini, C. A., & Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(7), 1773-1802.

Pagliaccio, D., Luby, J. L., Luking, K. R., Belden, A. C., & Barch, D. M. (2014). Brain-behavior relationships in the experience and regulation of negative emotion in healthy children: implications for risk for childhood depression. *Development and Psychopathology, 26*(4 Pt 2), 1289–1303.

Pattwell, S. S., Lee, F. S., & Casey, B. (2013). Fear learning and memory across adolescent development: Hormones and Behavior Special Issue: Puberty and Adolescence. *Hormones and Behavior*, *64*(2), 380-389.

Peng, W., Zhan, Y., Jiang, Y., Nan, W., Kadosh, R. C., & Wan, F. (2020). Individual variation in alpha neurofeedback training efficacy predicts pain modulation. *NeuroImage: Clinical, 28*, 102454.

Pfeifer, J. H., Masten, C. L., Moore, W. E., 3rd, Oswald, T. M., Mazziotta, J. C., Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2011). Entering adolescence: resistance to peer influence, risky behavior, and neural changes in emotion reactivity. *Neuron, 69*(5), 1029–1036.

Reinhard, J., Slyschak, A., Schiele, M. A., Andreatta, M., Kneer, K., Reif, A., Domschke, K., Gamer, M., Pauli, P., Deckert, J., & Romanos, M. (2022). Fear conditioning and stimulus generalization in association with age in children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry, 31*(10), 1581–1590.

Scherf, K. S., Smyth, J. M., & Delgado, M. R. (2013). The amygdala: an agent of change in adolescent neural networks. *Hormones and Behavior, 64*(2), 298–313.

Sevenster, D., Visser, R. M., & D'Hooge, R. (2018). A translational perspective on neural circuits of fear extinction: current promises and challenges. *Neurobiology of Learning and Memory*, *155*, 113-126.

Siegel, P., Warren, R., Jacobson, G., & Merritt, E. (2018). Masking exposure to phobic stimuli reduces fear without inducing electrodermal activity. *Psychophysiology, 55*(5), e13045.

Strobel, C., Marek, R., Gooch, H. M., Sullivan, R., & Sah, P. (2015). Prefrontal and Auditory Input to Intercalated Neurons of the Amygdala. *Cell Reports, 10*(9), 1435–1442.

Suslow, T., Ohrmann, P., Bauer, J., Rauch, A. V., Schwindt, W., Arolt, V., Heindel, W., & Kugel, H. (2006). Amygdala activation during masked presentation of emotional faces predicts conscious detection of threat-related faces. *Brain and Cognition, 61*(3), 243–248.

Taschereau-Dumouchel, V., Cortese, A., Chiba, T., Knotts, J. D., Kawato, M., & Lau, H. (2018). Towards an unconscious neural reinforcement intervention for common fears. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115*(13), 3470–3475.

Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. Nature reviews. *Neuroscience, 11*(10), 697–709.

Treanor, M., Rosenberg, B. M., & Craske, M. G. (2021). Pavlovian Learning Processes in Pediatric Anxiety Disorders: A Critical Review. *Biological Psychiatry, 89*(7), 690–696.

Vizueta, N., Patrick, C. J., Jiang, Y., Thomas, K. M., & He, S. (2012). Dispositional fear, negative affectivity, and neuroimaging response to visually suppressed emotional faces. *NeuroImage*, *59*(1), 761–771.

Wang, J., E, M., Wu, Q., Xie, T., Dou, H., & Lei, Y. (2021). Influence of Perceptual and Conceptual Information on Fear Generalization: A Behavioral and Event-Related Potential Study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 21*(5), 1054–1065.

Wang, J., Wang, Y., Liao, M., Zou, Y., Lei, Y., & Zhu, Y. (2021). Conditioned generalisation in generalised anxiety disorder: the role of concurrent perceptual and conceptual cues. *Cognition & Emotion, 35*(8), 1516–1526.

Weems, C.F., Pina, A.A. (2010). The Assessment of Emotion Regulation: Improving Construct Validity in Research on Psychopathology in Youth—An Introduction to the Special Section. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 32*, 1–7.

Xie, S., Zhang, X., Cheng, W., & Yang, Z. (2021). Adolescent anxiety disorders and the developing brain: comparing neuroimaging findings in adolescents and adults. *General Psychiatry, 34*(4).

Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron, 56*(1), 19–32.

Zilverstand, A., Sorger, B., Sarkheil, P., & Goebel, R. (2015). fMRI neurofeedback facilitates anxiety regulation in females with spider phobia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 148.

Zimmermann, K. S., Richardson, R., & Baker, K. D. (2019). Maturational changes in prefrontal and amygdala circuits in adolescence: implications for understanding fear inhibition during a vulnerable period of development. *Brain Sciences*, *9*(3), 65.

Identifying the impact of unconscious fear on adolescent anxiety: Cognitive neural mechanisms and interventions

LEI Yi[1], MEI Ying[1], Wang Jinxia[1], YUAN Zixin[2]

([1]*Institute for Brain and Psychological Sciences, Sichuan Normal University, Chengdu,610066*;
[2]*School of Business Administeaction, Faculty of Business Administeaction, Southwestern University of Finance and Economics, Chengdu 611130*)

Abstract: Anxiety disorders reach their peak prevalence during adolescence, significantly impacting young individuals' physical and mental health. Current insights into the pathogenesis, evolution, and treatment of adolescent anxiety predominantly focus on fear processing at a conscious level, overlooking a crucial aspect: the prefrontal cortex and its top-down control functions are not yet fully developed in adolescents. Therefore, applying a top-down mechanism to clinical treatment for adolescents may have limitations. Moreover, exploring automatic fear processing may help to extend the knowledge about the pathogenesis of anxiety in adolescents. This is the first research combined with unconscious perception to explore the occurrence, development, and mechanism of anxiety in adolescents. Recruiting adolescents who are in anxiety or vulnerable to anxiety as subjects and integrating paradigms used for examining unconsciousness, we aim to explore: 1) the occurrence and development of unconscious fear processing, along with its underlying neural mechanisms in adolescents, and the impact of chronic stress hormones; 2) the role of unconscious fear processing in the development of anxiety in adolescents; 3) the noninvasive intervention for unconscious fear in adolescents.This project will provide scientific support for the prevention, recognition, and intervention of anxiety in adolescents and to promote all-round development of adolescents in physical and mental.

Keywords: fear, anxiety disorders, adolescent, cognitive neural mechanism, fear extinction